

PCT/ 93 / 00145

09/424673

REC'D 02 JUL 1998  
WIPO PCT

OFICINA ESPAÑOLA

de  
**PATENTES y MARCAS**

# **CERTIFICADO OFICIAL**

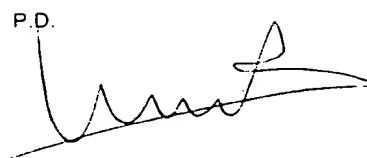
BEST AVAILABLE COPY

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 9701169, presentada en este Organismo, con fecha 29 de Mayo de 1997.

Madrid, 15 de Junio de 1998

El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica.

P.D.



M. MADRUGA

## **PRIORITY DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



# PATENTE

## RESUMEN Y GRAFICO

NÚMERO DE SOLICITUD

FECHA DE PRESENTACION

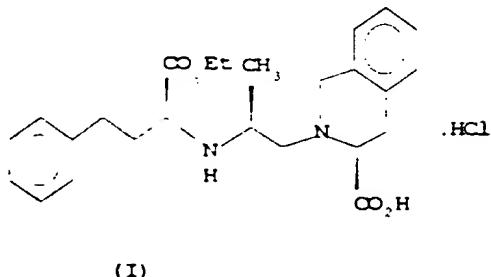
97 MAY 29 11:02

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

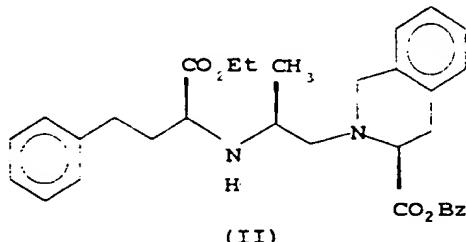
### PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE QUINAPRIL CLORHIDRATO Y SOLVATOS UTILES PARA EL AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE QUINAPRIL CLORHIDRATO

El procedimiento para obtener quinapril clorhidrato (I) comprende las etapas de: a) hidrogenolisis del éster bencílico del quinapril (II) por tratamiento en un disolvente alcohólico, con ácido clorhídico o con una disolución de cloruro de hidrógeno en isopropanol e hidrogenación; b) retirada del disolvente; c) adición de tolueno para precipitar el quinapril clorhidrato como solvato de tolueno; d) tratamiento de dicho solvato con un disolvente de la Clase 3 que forma un solvato de quinapril clorhidrato del que se puede eliminar por secado sin degradarlo; y e) secado del solvato de la etapa d) para rendir (I). Estos solvatos son útiles para aislar y purificar (I), un agente antihipertensivo.

#### GRAFICO



(I)



(II)



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y  
MARCAS

INSTANCIA DE SOLICITUD DE:

PATENTE DE INVENCION  MODELO DE UTILIDAD

(1)  SOLICITUD DE ADICION  
 SOLICITUD DIVISIONAL  
 CAMBIO DE MODALIDAD  
 TRANSFORMACION SOLICITUD  
EUROPEA

(2) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN  
MODALIDAD .....  
NUMERO SOLICITUD .....  
FECHA SOLICITUD .....  
  
MODALIDAD .....  
NUMERO SOLICITUD .....  
FECHA SOLICITUD .....

(4) SOLICITANTE(S) APELLIDOS O DENOMINACION JURIDICA

ESTEVE QUIMICA, S.A.

NUMERO DE SOLICITUD

P 9201169

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN O.E.P.M.

97 MAY 29 11:02

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(3) LUGAR DE PRESENTACION CODIGO  
MADRID 28

(5) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO Avda. Mare de Déu de Montserrat, 12

LOCALIDAD BARCELONA

PROVINCIA BARCELONA

PAIS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

NOMBRE

DNI

A-08-335671

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS  
Dpto. SECRETARIA GENERAL

REPROGRAFIA

TELEFONO

CODIGO POSTAL 08024

CODIGO PAIS ES

CODIGO NACION ES

(6) INVENTOR(ES)

EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O UNO INVENTOR

(8) MODO DE OBTENCION DEL DERECHO

INVENC. LABORAL CONTRATO SUCESION

APELLIDOS

NOMBRE

COD. NACION

MONSALVATJE LLAGOSTERA

MONTSERRAT

ESPAÑOLA

ES

BARTRA SANMARTÍ

MARTÍ

ES

TOMAS NAVARRO

JAIME

ES

PUIG TORRES

SALVADOR

ES

(9) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE QUINAPRIL CLORHIDRATO Y  
SOLVATOS ÚTILES PARA EL AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE  
QUINAPRIL CLORHIDRATO

(10) INVENCION REFERENTE A PROCEDIMIENTO MICROBIOLOGICO SEGUN ART. 252 L.P.

SI

(11) EXPOSICIONES OFICIALES

LUGAR

FECHA

(12) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

PAIS DE ORIGEN

NUMERO

FECHA

(13) EL SOLICITANTE SE ACOGE A LA EXENCION DE PAGO DE TASAS PREVISTA EN EL ART. 162 L.P.

SI  NO

(14) REPRESENTANTE

APELLIDOS

NOMBRE

CODIGO

CARPINTERO LOPEZ

FRANCISCO

40310

DOMICILIO

LOCALIDAD

PROVINCIA

COD. POSTAL

C/ Alcalá, 21

MADRID

MADRID

12801

(15) RELACION DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN

DESCRIPCION N.º DE PAGINAS 17  
 REIVINDICACIONES N.º DE PAGINAS 6  
 DIBUJOS N.º DE PAGINAS  
 RESUMEN  
 DOCUMENTO DE PRIORIDAD  
TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE  
PRIORIDAD

DOCUMENTO DE REPRESENTACION  
PRUEBAS  
 JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS  
HOJA DE INFORMACIONES  
COMPLEMENTARIAS  
 OTROS Diskette

FIRMA DEL FUNCIONARIO

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

(16) NOTIFICACION DE PAGO DE LA TASA DE CONCESION

Se le notifica que esta solicitud se considerara retirada si no procede al pago de la tasa de concesion, para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicacion del anuncio de la concesion en el BOE, mas los diez dias que establece el art. 81 del R.D. 10-10-86

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

UNA A 4 MODULOS

CUMPLIMENTAR LOS TRES EJEMPLARES SALVO ZONAS EN ROJO



(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS	A1	(12) PATENTE DE INVENCION
			P	(21) NUMERO DE SOLICITUD 66 11937
			(22) FECHA DE PRESENTACION 26/01/1987	

(7) SOLICITANTE(S) ESTEVE QUIMICA, S.A.		NACIONALIDAD ESPAÑOLA	
DOMICILIO Avda. Mare de Déu de Montserrat, 12 - 08024 BARCELONA			
(72) INVENTOR(ES) MONTSERRAT MONSALVATJE LLAGOSTERA - MARTÍ BARTRA SANMARTÍ JAIME TOMAS NAVARRO - SALVADOR PUIG TORRES			
(73) TITULAR(ES) EL SOLICITANTE			
(11) N.º DE PUBLICACION	(45) FECHA DE PUBLICACION	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)
(51) Int. Cl.			
(54) TITULO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE QUINAPRIL CLORHIDRATO Y SOLVATOS ÚTILES PARA EL AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE QUINAPRIL CLORHIDRATO			

(57) RESUMEN APORTACION VOLUNTARIA SIN VALOR JURIDICO

**PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE QUINAPRIL CLORHIDRATO Y SOLVATOS ÚTILES PARA EL AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE QUINAPRIL CLORHIDRATO**

El procedimiento para obtener quinapril clorhidrato (I) comprende las etapas de: a) hidrogenolisis del éster bencílico del quinapril (II) por tratamiento en un disolvente alcohólico, con ácido clorhídico o con una disolución de cloruro de hidrógeno en isopropanol e hidrogenación; b) retirada del disolvente; c) adición de tolueno para precipitar el quinapril clorhidrato como solvato de tolueno; d) tratamiento de dicho solvato con un disolvente de la Clase 3 que forma un solvato de quinapril clorhidrato del que se puede eliminar por secado sin degradarlo; y e) secado del solvato de la etapa d) para rendir (I). Estos solvatos son útiles para aislar y purificar (I), un agente antihipertensivo.

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE QUINAPRIL CLORHIDRATO Y SOLVATOS UTILES PARA EL AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE QUINAPRIL CLORHIDRATO

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a un procedimiento para la obtención de quinapril clorhidrato, así como a nuevos solvatos de quinapril clorhidrato, obtenidos mediante el empleo de disolventes de la Clase 3, de los que se puede eliminar el 10 disolvente por secado sin degradación del producto, útiles para el aislamiento y la purificación del quinapril clorhidrato. El procedimiento puede ser desarrollado a escala industrial.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 Quinapril es la denominación común internacional del compuesto químico de nombre ácido (S)-2-[(S)-N-[(S)-1-etoxi-carbonil-3-fenilpropil]-L-alanil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolin-carboxílico]. El quinapril y sus sales aceptables farmacéuticamente son agentes antihipertensivos que actúan como 20 inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA).

La primera descripción del quinapril aparece en la patente norteamericana nº US 4.344.949 donde se describe además su preparación a partir del éster etílico del ácido (S,S)- $\alpha$ -[(1-carboxietil)amino]fenilbutanoico y del éster bencílico o t-butílico del ácido (S)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolin-carboxílico por condensación peptídica con diciclohexil-carbodiimida (DCC) y activación con hidroxibenzotriazol. El éster bencílico o t-butílico del quinapril obtenido es desprotegido por hidrogenación catalítica o por tratamiento con ácido trifluoroacético y el aislamiento final del quinapril se efectúa (a escala de laboratorio) por precipitación con éter etílico y por liofilización de una solución acuosa. El aislamiento del quinapril es muy delicado ya que este producto se degrada muy fácilmente por ciclación intramolecular para dar 30 una dicetopiperazina de fórmula

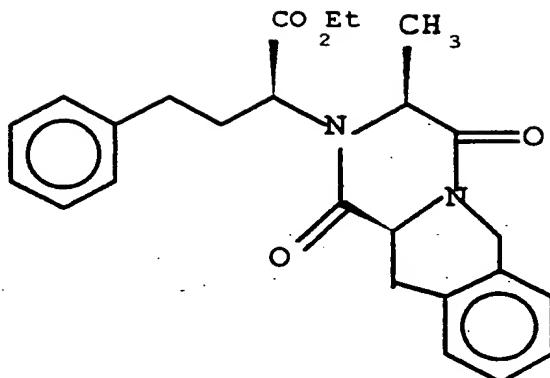
Use] como "Carcinógenos no mutagénicos en animales o posibles causantes de otras toxicidades irreversibles tales como neurotoxicidad, teratogénesis o bien sospechosos de toxicidades reversibles significantes y, por tanto, su proporción tiene que 5 estar limitada". En el caso del acetonitrilo la ICH recomienda un límite no superior a las 250 ppm (0,025%). Este límite es difícil de conseguirse a escala industrial debido a la poca estabilidad del producto.

La patente belga nº BE 892.552 describe otro procedimiento 10 de preparación del quinapril clorhidrato a partir del ácido (S,S)- $\alpha$ -[(1-carboxietil)amino]fenilbutanoico por activación con 1,1'-carbonildiimidazol que rinde un N-carboxianhídrido que reacciona *in situ*, sin aislamiento previo, con el éster bencílico del ácido (S)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolin-15 carboxílico para dar el correspondiente éster bencílico de quinapril con un rendimiento del 56%. El quinapril protegido como éster bencílico resultante se hidrogena a continuación en presencia de Pd/C y se trata con ácido clorhídrico para rendir el quinapril clorhidrato, que se purifica por cromatografía y 20 liofilización, con un rendimiento muy bajo (37%). Esta vía de síntesis también se menciona de forma genérica en la patente española ES 2.004.804 pero sin dar condiciones específicas, ni rendimientos, ni descripción de propiedades de los productos obtenidos. En particular, no se exemplifica la síntesis del 25 quinapril clorhidrato.

En general, todos los procedimientos descritos para la obtención del quinapril clorhidrato se caracterizan por su dificultad o por sus bajos rendimientos. Solamente la patente US 4.761.479 describe un procedimiento para el aislamiento 30 industrial, y su purificación, del quinapril clorhidrato a partir del éster t-butilico del quinapril. Sin embargo, dicho procedimiento tiene el inconveniente de usar un disolvente carcinógeno (acetonitrilo) para obtener el solvato correspondiente.

35 Por consiguiente, existe la necesidad de disponer de un

5



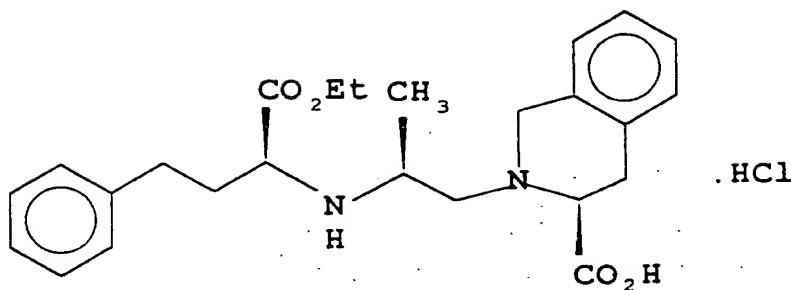
10 tanto en solución orgánica o acuosa como en estado sólido.

El procedimiento descrito en dicha patente US 4.344.949 presenta los inconvenientes propios del empleo de DCC, puesto que las condensaciones efectuadas en presencia de DCC rinden bastantes impurezas, con la consiguiente bajada de rendimiento (61%), debe separarse la diciclohexilurea resultante, y, además, las carbodiimidas son las responsables de alergias muy fuertes.

El quinapril clorhidrato es la sal habitualmente utilizada en la elaboración de medicamentos que comprenden quinapril.

20 La patente norteamericana nº US 4.761.479 menciona que la obtención y purificación del quinapril clorhidrato viene dificultada por su fácil degradación en subproductos, principalmente la dicetopiperazina antes mostrada. Dicha patente US 4.761.479 describe un procedimiento de obtención de 25 quinapril clorhidrato que comprende la desprotección del éster t-butílico del quinapril con HCl gas en ácido acético, el aislamiento del producto por precipitación tras adición de xileno y destilación a vacío, y la purificación del quinapril clorhidrato por cristalización con acetonitrilo para dar un 30 solvato de acetonitrilo cristalino. El disolvente de dicho solvato puede eliminarse por secado en una estufa de vacío sin degradar el quinapril clorhidrato. Sin embargo, el acetonitrilo es un disolvente de la Clase 2, definidos por la ICH [International Conference on Harmonization of Technical 35 Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human

5



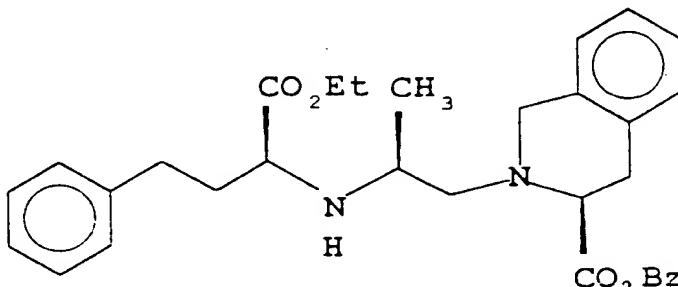
(I)

10

que comprende las etapas de:

a) hidrogenolisis del éster bencílico del quinapril (II)

15



20

(II)

donde Bz es el radical bencílico;

b) retirada del disolvente utilizado en la etapa a);

25

c) adición de tolueno para precipitar el quinapril clorhidrato como solvato de tolueno;

30

d) tratamiento del solvato de tolueno del quinapril clorhidrato con un disolvente perteneciente a la Clase 3, capaz de formar un solvato de quinapril clorhidrato del que se puede eliminar dicho disolvente por secado en estufa sin degradar el quinapril clorhidrato; y

e) secado del solvato obtenido en la etapa d) para rendir el quinapril clorhidrato (I).

El éster bencílico del quinapril (II) es un producto conocido que puede obtenerse por cualquiera de los

procedimiento de obtención y purificación de quinapril clorhidrato, que pueda ser ejecutado a nivel industrial, que supere los inconvenientes previamente mencionados. Para obtener y purificar quinapril clorhidrato con un rendimiento elevado 5 la invención propone la precipitación de dicho producto en forma de un solvato de tolueno. Por consiguiente, un objeto de esta invención lo constituye un procedimiento para la obtención de quinapril clorhidrato que comprende su aislamiento como solvato de tolueno.

10 Por otra parte, los solvatos de quinapril clorhidrato, compuestos útiles para la purificación de dicho producto, son, en general, productos de los que no se puede eliminar el disolvente por secado sin degradar parcialmente el quinapril clorhidrato. El único solvato de quinapril clorhidrato conocido 15 que puede ser secado sin que se degrade el producto es el solvato de acetonitrilo, pero dicho solvato se ha obtenido con un disolvente carcinógeno. Para superar estos inconvenientes la invención proporciona unos solvatos de quinapril clorhidrato que pueden ser secados para eliminar el disolvente sin degradar 20 el quinapril clorhidrato y que han sido obtenidos mediante el empleo de disolventes no carcinógenos. Por consiguiente, un objeto adicional de esta invención lo constituyen nuevos solvatos de disolventes pertenecientes a la Clase 3 de quinapril clorhidrato de los que puede eliminarse el disolvente 25 por secado sin degradación del quinapril clorhidrato. Los disolventes de la Clase 3 se definen, según la ICH, como "Disolventes con bajo potencial tóxico para el hombre, no siendo necesario establecer un límite de exposición basado en criterios de salud. Los disolventes de la Clase 3 tienen una 30 EDP (Exposición Diaria Permitida) igual o superior a 50 mg por día".

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona un procedimiento para la 35 obtención de quinapril clorhidrato de fórmula (I)

Puesto que la disolución del éster bencílico del quinapril clorhidrato en isopropanol es más estable que la disolución de la base libre y, por otra parte, teniendo en cuenta la inestabilidad del éster bencílico del quinapril (II), la manera 5 más fiable de conservar ese producto durante cortos periodos de tiempo es manteniéndolo como clorhidrato en disolución de isopropanol.

Una vez finalizada la hidrogenación, se retira el catalizador, por ejemplo, por filtración, y el disolvente 10 utilizado, etanol o isopropanol, se retira, por ejemplo, por destilación a vacío, a una temperatura inferior a 40°C, pues a temperaturas superiores la ciclación del producto para formar 15 la dicetopiperazina es cuantitativamente más importante, y se añade tolueno. Estas operaciones de retirada del disolvente y adición de tolueno pueden repetirse un número variable de veces. A continuación, la masa de la reacción se deja a temperatura ambiente para que precipite el quinapril clorhidrato en forma de solvato de tolueno.

En una realización particular, para obtener el solvato de 20 tolueno del quinapril clorhidrato a partir de la disolución del crudo en el disolvente utilizado (etanol o isopropanol), dicha disolución se destila hasta un volumen determinado de aproximadamente 1,6 ml/g de éster bencílico de quinapril y entonces se añade una cantidad de tolueno de aproximadamente 25 2,25 ml de tolueno por gramo de éster bencílico de quinapril. Seguidamente se vuelve a destilar hasta el mismo volumen anterior y añade la misma cantidad de tolueno. Operando en estas condiciones, precipita el quinapril clorhidrato en forma de solvato de tolueno en un periodo de tiempo comprendido entre 30 20 y 60 minutos. Siguiendo este procedimiento de precipitación del solvato de tolueno, utilizando isopropanol como disolvente se obtiene un mayor rendimiento que utilizando etanol, lo que puede en gran parte ser debido a que el quinapril clorhidrato es más soluble en etanol que en isopropanol.

35 El solvato de tolueno de quinapril clorhidrato precipitado

procedimientos descritos en las patentes US 4.344.949 y BE 892.552, antes mencionadas así como en las patentes EP 135181 y EP 135182 donde se describe, de forma genérica, la obtención del quinapril protegido como éster bencílico a partir del ácido (S,S)- $\alpha$ -[(1-carboxietil)amino]fenilbutanoico por activación con anhidridos alquenofosfónicos.

La reacción de hidrogenolisis del éster bencílico del quinapril (II) se puede llevar a cabo en un disolvente alcohólico, tal como etanol o isopropanol, con ácido clorhídrico concentrado o con una disolución de cloruro de hidrógeno en isopropanol, hidrogenación con hidrógeno gas a una presión comprendida entre aproximadamente 10<sup>4</sup> Pa (0,1 bar) y aproximadamente 2 x 10<sup>5</sup> Pa (2 bar), a una temperatura comprendida entre 10 y 40°C, en presencia de un catalizador de hidrogenación apropiado, por ejemplo, Pd/C.

En una realización particular, la reacción de hidrogenolisis se efectúa utilizando etanol como disolvente, ácido clorhídrico concentrado, una presión de 10<sup>5</sup> Pa (1 bar) y temperatura ambiente. En otra realización particular, la reacción de hidrogenolisis se lleva a cabo utilizando isopropanol como disolvente, una disolución de cloruro de hidrógeno en isopropanol, una presión de 2 x 10<sup>5</sup> Pa (2 bar) y una temperatura de 30°C aproximadamente.

La relación molar entre el éster bencílico del quinapril (II) y el ácido clorhídrico puede ser igual o ligeramente superior a la estequiométrica, preferentemente dicha relación molar es estequiométrica ya que, en caso de un gran defecto de ácido clorhídrico el quinapril tiende a ciclarse para formar la dicetopiperazina antes mostrada, mientras que en caso de exceso de ácido se produce una descomposición del quinapril clorhidrato y del propio éster bencílico del quinapril.

En general, el ácido clorhídrico se añade a temperatura ambiente y la reacción entre el ácido clorhídrico y el éster bencílico del quinapril (II) es prácticamente inmediata, del orden de minutos.

rotación óptica y de difracción de Rayos X se recogen en el Ejemplo 2.4 es un producto amorfo cuyo difractograma de Rayos X presenta pocos picos y con intensidad baja, por lo que a priori es un producto amorfo.

5 La hidrogenación del producto resultante tras la adición del ácido clorhídrico o la disolución de cloruro de hidrógeno en isopropanol en la etapa a) se puede efectuar sin aislamiento previo del intermedio formado. Asimismo, la masa de reacción resultante de la hidrogenolisis puede ser sometida a 10 destilación para retirar el disolvente utilizado en la etapa a) sin aislamiento del producto formado.

En una realización particular y preferida de la invención, el éster bencílico del quinapril se obtiene por condensación del N-carboxianhidrido de la N-[1-(S)-etoxicarbonil-3-15 fenilpropil]-L-alanina y del éster bencílico del ácido (S)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxílico. El éster bencílico del quinapril (II) resultante, sin aislar, se somete al tratamiento previamente descrito. El N-carboxianhidrido puede obtenerse por el procedimiento descrito, por ejemplo, en la 20 patente BE 892.552.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar formas particulares de realización del procedimiento objeto de la invención sin que deban ser considerados como limitativos del alcance de la misma. Todos los análisis de difracción de Rayos 25 X están hechos por el método del polvo cristalino ( $\lambda = 1,5419$  Å), las preparaciones de las muestras se han hecho sobre un stándar en seco.

Material del ánodo: cobre

Longitud de onda,  $\lambda_1$  (Å) = 1,54060

30 Longitud de onda,  $\lambda_2$  (Å) = 1,54439

Angulo inicial ( $2\theta^\circ$ ): 6,025

Angulo final ( $2\theta^\circ$ ): 39,985

Valor d inicial (Å) = 14,65735

Valor d final (Å) = 2,25302

se filtra y se seca, obteniéndose un rendimiento comprendido entre el 85% y el 90% aproximadamente. Este solvato es un intermedio muy apropiado para la purificación posterior del quinapril clorhidrato según el procedimiento propuesto por esta invención. Las características espectroscópicas (IR, <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN) de este solvato de tolueno se recogen en el Ejemplo 2.1. Los intentos realizados para eliminar el tolueno por secado de dicho solvato sin degradar el quinapril clorhidrato resultaron infructuosos.

A continuación, el solvato de tolueno del quinapril clorhidrato se trata con un disolvente perteneciente a la Clase 3, es decir, no tóxico, no carcinógeno, por ejemplo, formiato de etilo o acetato de metilo, a una temperatura comprendida entre 40°C y 45°C, durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 2 horas, y posteriormente se enfria a una temperatura comprendida entre 20°C y 25°C, durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 2 horas, para formar el correspondiente solvato bien de formiato de etilo o bien de acetato de metilo, que se filtra y se seca, con un rendimiento en cualquiera de los casos de aproximadamente el 95%. Estos solvatos se pueden secar en estufa, para eliminar el disolvente, sin degradar el quinapril clorhidrato. Estos solvatos son intermedios clave para la obtención del quinapril clorhidrato de elevada pureza (99,8%) según el procedimiento objeto de esta invención. Las características espectroscópicas (IR, <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN) y de difracción de Rayos X de estos solvatos se recogen en los Ejemplos 2.2 y 2.3.

El secado de los solvatos de formiato de etilo o de acetato de metilo del quinapril clorhidrato así obtenidos para rendir el quinapril clorhidrato se puede efectuar en estufa, por ejemplo en estufa de vacío, a una temperatura comprendida entre 40 y 50°C aproximadamente, durante un periodo de tiempo comprendido entre 12 y 24 horas dependiendo de la cantidad de solvato a secar. El quinapril clorhidrato resultante, cuyas características espectroscópicas (IR, <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN), de

1H); 3,45-3,05 (m, 2H); 2,85-2,65 (m, 2H); 2,30-2,15 (m, 2H); 1,6 (d<sub>min</sub>, J<sub>1</sub> = 6,8 Hz), 1,45 (d, J<sub>1</sub> = 6,9 Hz), 3H; 1,28 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 7,2 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) (δ(ppm)): 170,4 (min), 170,1, 169,7 (min), 169,2 (min), 169,1, 139,6 (min), 139,5, 135,3, 135,1 (min), 134,5, 131,8, 131,3 (min), 130,9 (min), 130,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8, 127,7, 127,4, 127,3, 126,6, 126,5, 126,4, 126,1, 67,9 (min), 67,2, 62,6, 62,4 (min), 59,5 (min), 58,6, 54,7 (min), 54,5 (min), 53,5, 52,6, 45,2, 44,5 (min), 32,4 (min), 32,1, 31,3 (min), 31,2, 30,5, 16,8 (min), 15,6, 14,0 (min), 13,9.

#### EJEMPLO 2

Preparación del ácido (S,S,S) 2-[2-[(1-(etoxicarbonil)-3-fenil-15 propil)aminol-1-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico clorhidrato [Quinapril clorhidrato (I)]

##### 2.1 Solvato de tolueno del quinapril clorhidrato

Se disuelven 62,0 g del éster bencílico del quinapril, obtenido según el Ejemplo 1, con 400 ml de etanol y 10 ml de ácido clorídrico concentrado, se añaden 3,1 g de catalizador de Pd/C al 5% (pasta) y se hidrogena a temperatura ambiente y presión de 10<sup>5</sup> Pa (1 bar) durante 3 horas. Finalizada la hidrogenación, el catalizador se filtra, se destila con vacío la mayor parte del etanol y se añaden 150 ml de tolueno. A continuación, se vuelve a destilar con vacío la mayor parte del disolvente y se añaden otros 150 ml de tolueno. Posteriormente, se deja a temperatura ambiente, con lo que va precipitando un sólido que se filtra y se seca a vacío a 40°C. Se obtuvieron 58,5 g (Rendimiento: 88%) de un producto que corresponde al solvato de tolueno del quinapril clorhidrato.

IR (KBr) (ν, cm<sup>-1</sup>): 3520, 3026, 3003, 2928, 2802, 1755, 1742, 1711, 1646, 1558, 1538, 1495, 1455, 1203, 758, 737.

Este compuesto en disolución es una mezcla de dos rotámeros. La distribución de rotámeros se observa en algunos casos en los espectros de resonancia magnética nuclear de

## EJEMPLO 1

5 Preparación del éster bencílico del ácido (S,S,S) 2-[2-[(1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil)amino]1-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxílico [éster bencílico del quinapril (II)]

Se suspenden 51,3 g (0,12 moles) de para-toluensulfonato del éster bencílico del ácido (S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, en 150 ml de tolueno. Con agitación, se añaden 200 ml de solución de bicarbonato sódico al 10% y se 10 agita la mezcla hasta disolución total. Se decanta y se separa la fase orgánica que se vuelve a lavar con 100 ml de solución al 10% de bicarbonato sódico, y a continuación se seca con sulfato sódico y se filtra. A temperatura ambiente, se añaden sobre esta solución toluénica 36,0 g (0,12 moles) del N-15 carboxianhidrido de la N-[1-(S)-etoxicarbonil-3-fenilpropil]-L-alanina, disuelto en 75 ml de tolueno, en 1 hora. La reacción está acabada al cabo de unas 4 horas tras la adición de dicho N-carboxianhidrido. La fase toluénica se lava con solución de hidróxido sódico al 5%, y luego agua, y se destila con vacío 20 el disolvente hasta obtener un aceite, 62 g (Rendimiento: 98%) que es el éster bencílico del quinapril.

Tras formar el maleato, éste se caracteriza por:

- HPLC: el producto es de una pureza del 99,3%
- Valoración: 100,2%
- 25 -  $[\alpha]^{\circ} = -12,93^{\circ}$  (2% metanol)
- IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 3520, 3050, 2980, 1746, 1656, 1603, 1455, 1347, 1211, 1010, 751, 697.

Este compuesto en disolución es una mezcla de dos rotámeros. La distribución de rotámeros se observa en algunos 30 casos en los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón y de carbono 13.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) ( $\delta$ (ppm)): 10,40 (b. ancha, 3H); 7,40-7,00 (m, 14 H); 6,29 (s, 2H); 5,43 (dd,  $J_1 = 3,9$  Hz,  $J_2 = 5,9$  Hz, 1H); 5,02 (m, 2H); 4,60 (m, 2H); 4,44 (q,  $J_1 = J_2 = J_3 = 7,1$  Hz, 1H); 4,23 (m, 2H); 3,77 ( $t_{m,n}$ ), 3,72 (t,  $J_1 = 6,3$  Hz,

protón y del carbono 13.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) ( $\delta$ (ppm)): 7,20-7,00 (m, 14 H); 5,15 (t ancho), 4,97 (ancho<sub>min</sub>), 1H; 4,82-4,45 (m, 3H); 4,35-4,05 (m, 2H); 3,90 (t ancho, 1H); 3,42-3,05 (m, 2H); 2,90-2,62 (m, 2H); 2,42-2,20 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 1,68 (d, J<sub>1</sub> = 6,2 Hz); 1,60 (d<sub>min</sub>, J<sub>1</sub> = 6,2 Hz), 3H; 1,28 (t<sub>min</sub>, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 4,0 Hz); 1,22 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 4,0 Hz), 3H.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) ( $\delta$ (ppm)): 172,2, 171,4 (min), 169,2, 168,6, 168,2 (min), 168,0, 139,6 (min), 139,4, 137,8, 132,2, 131,4, 131,3, 131,2, 129,0, 128,6, 128,4, 128,2, 127,7, 127,1, 126,4, 126,3, 126,2, 125,2, 63,2 (min), 62,9, 59,1 (min), 58,9, 54,9 (min), 54,6 (min), 54,5, 53,1, 45,4, 44,1 (min), 31,9 (min), 31,4, 31,1, 31,0, 30,1 (min), 21,4, 16,2 (min), 15,2, 14,0 (min), 13,9.

15

## 2.2 Solvato de formiato de etilo de quinapril clorhidrato

Los 58,5 g de solvato de tolueno se agitan a 40-45°C con 234 ml de formiato de etilo durante 2 horas y luego se enfria a una temperatura comprendida entre 20 y 25°C durante dos horas más. El producto resultante se filtra y se seca en estufa de vacío a una temperatura de 30°C durante cuatro horas para obtener 54 g de solvato de formiato de etilo de quinapril clorhidrato (Rendimiento: 95%).

IR (KBr) ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3520, 3028, 3001, 2979, 2935, 2857, 1744, 1718, 1648, 1546, 1495, 1462, 1454, 1432, 1388, 1260, 1199, 756.

Este compuesto en disolución es una mezcla de dos rotámeros. La distribución de rotámeros se observa en algunos casos en los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y del carbono 13.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) ( $\delta$ (ppm)): 10,00 (s ancho, 1H), 8,95 (s ancho, 1H), 8,02 (s, 1H); 7,15 (m, 9H); 5,15 (J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 5,6 Hz), 4,95 (ancho<sub>min</sub>), 1H; 4,82-4,62 (m, 2H); 4,60-4,42 (m, 1H); 4,20 (q, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = J<sub>3</sub> = 7,0 Hz, 2H); 4,13 (q, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = J<sub>3</sub> = 7,0 Hz, 2H); 4,09-3,90 (m, 1H); 3,68 (q<sub>min</sub>); 3,40-3,05

(m, 2H); 2,97-2,59 (m, 2H); 2,42-2,20 (m, 2H); 1,67 (d,  $J_1$  = 7,0 Hz), 1,56 (d<sub>min</sub>,  $J_1$  = 7,0 Hz, 1H), 1,30 (t,  $J_1$  =  $J_2$  = 7,0 Hz), 1,18 ( $J_1$  =  $J_2$  = 7,0 Hz), 3H.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) ( $\delta$ (ppm)): 172,2, 171,3 (min), 169,2 (min), 168,6, 168,0, 161,0, 139,7 (min), 139,4, 132,2, 131,4 (min), 131,3 (min), 131,2, 128,5 (min), 128,4, 128,2, 127,2, 127,1, 126,3, 126,2, 126,1, 63,1 (min), 62,9, 59,9, 59,1 (min), 58,9, 58,2 (min), 54,8 (min), 54,6 (min), 54,5, 53,1, 45,4, 44,1 (min), 31,8 (min), 31,3, 31,1, 31,0, 30,8 (min), 30,1, 16,2 (min), 15,2, 14,1, 14,0 (min), 13,9.

Difracción de rayos X (polvo)

Solvato de formiato de etilo de quinapril clorhidrato

	<u>Angulo (20°)</u>	<u>Intensidad relativa (%)</u>
15	8,82	32,7
	10,88	23,3
	11,47	20,9
	12,05	16,5
	13,63	34,4
20	15,89	12,5
	16,08	17,2
	16,48	27,4
	16,85	32,7
	18,05	10,4
25	18,42	17,8
	18,68	24,6
	19,52	50,7
	19,75	33,2
	20,11	45,3
30	21,20	36,6
	21,86	100,0
	23,07	15,3
	23,59	30,1
	24,50	42,5
35	26,66	14,5
	27,16	22,7
	27,45	10,6
	28,34	13,1
	28,71	15,6
40	29,66	29,5
	30,56	14,5
	34,87	13,5

2.3 Solvato de acetato de metilo de quinapril clorhidrato

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2.2 pero sustituyendo el formiato de etilo por acetato de metilo se obtuvo el correspondiente solvato de acetato de metilo de quinapril clorhidrato (Rendimiento: 95%) que se 5 caracteriza por los siguientes datos espectroscópicos.

IR (KBr) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3500, 3084, 3003, 2860, 1746, 1735, 1706, 1648, 1545, 1495, 1455, 1259, 1196, 755.

Este compuesto en disolución es una mezcla de dos rotámeros. La distribución de rotámeros se observa en algunos 10 casos en los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y de carbono 13.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) ( $\delta$  (ppm)): 10,10 (s ancho, 1H); 9,10 (s ancho, 1H); 7,21-7,06 (m, 9H); 5,14 (t,  $J_1 = J_2 = 5,6$  Hz, 1H); 4,80-4,67 (m, 2H); 4,57 (m, 1H); 4,21-4,19 (m, 2H); 15 4,16-3,89 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,41-3,00 (m, 2H); 2,72-2,62 (m, 2H); 2,34-2,29 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 1,67 (d,  $J_1 = 6,8$  Hz), 1,57 ( $d_{\text{min}}$ ,  $J_1 = 6,8$  Hz), 3H; 1,21 ( $t_{\text{min}}$ ,  $J_1 = J_2 = 6,9$  Hz); 1,17 (t,  $J_1 = J_2 = 6,9$  Hz), 3H.

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) ( $\delta$  (ppm)): 172,2; 171,5 (min), 169,2 20 (min), 168,6, 168,3 (min), 168,1, 139,6 (min), 139,4, 132,2, 131,5 (min), 131,3 (min), 131,2, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3 (min), 127,8 (min), 127,2, 126,4, 126,2 (min), 63,2 (min), 62,9, 58,9, 54,7 (min), 54,5, 53,2, 51,5, 45,4, 44,2 (min), 25 31,9 (min), 31,4, 31,1, 30,2, 20,6, 16,1 (min), 15,5, 14,0 (min), 13,9.

Difracción de rayos X (polvo)Solvato de acetato de metilo de quinapril clorhidrato

	<u>Angulo (2θ°)</u>	<u>Intensidad Relativa (%)</u>
5	8,86	26,0
	10,95	26,0
	11,79	19,2
	13,73	45,9
	16,18	18,2
	16,57	37,7
	16,87	60,4
	18,76	18,6
	18,93	18,6
	19,59	33,2
10	20,16	81,9
	20,91	19,2
	21,56	30,7
	21,93	100,0
	22,18	28,7
15	23,22	14,6
	23,65	35,4
	24,62	52,6
	27,17	34,0
	28,51	16,6
20	28,93	22,9
	30,69	21,6
	30,85	14,0
25		
30		

## 2.4 Quinapril clorhidrato

Los solvatos de formiato de etilo o de acetato de metilo de quinapril clorhidrato obtenidos según los Ejemplos 2.2 y 2.3 se pueden secar directamente en una estufa de vacío a una temperatura comprendida entre 40 y 50°C durante un periodo de tiempo comprendido entre 12 y 14 horas, sin necesidad de aislarlos, para dar el quinapril clorhidrato que es un producto muy poco cristalino o amorfo, según pone de manifiesto su difractograma de Rayos X. De los 54 g de solvato de formiato de etilo de quinapril clorhidrato se obtienen 46 g de quinapril clorhidrato caracterizado por:

- HPLC: 99,8%
- $[\alpha] = + 15,9^\circ$  (2%, metanol)

- IR (KBr) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3415, 3059, 2982, 2936, 1740, 1651, 1541, 1497, 1473, 1455, 1443, 1386, 1379, 1207, 751, 702.

El quinapril clorhidrato en disolución es una mezcla de dos rotámeros. La distribución de rotámeros se observa en 5 algunos casos en los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y de carbono 13.

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) ( $\delta$ (ppm)): 7,23 (m, 9H); 5,12 (m, 1H); 4,9-4,4 (m, 3H); 4,19 (m, 2H); 3,91 (m), 3,79 ( $m_{\text{min}}$ ), 1H; 3,3-3,1 (m, 2H); 2,77-2,61 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,51 (d,  $J_1$  = 6,4 Hz), 1,49 ( $d_{\text{min}}$ ,  $J_1$  = 5,1 Hz), 3H; 1,22 ( $t_{\text{min}}$ ,  $J_1$  =  $J_2$  = 7,3 Hz), 1,17 ( $t$ ,  $J_1$  =  $J_2$  = 7,3 Hz), 3H.

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 75 MHz) ( $\delta$  (ppm)): 171,5, 171,4, 168,5, 140,2, 132,5, 132,4, 132,1 (min), 131,5 (min), 128,5, 128,4, 128,2, 128,1, 127,1, 126,7, 126,6, 126,3, 126,1, 125,4, 62,2 (min), 62,0, 57,4 (min), 57,3, 53,9 (min), 53,1 (min), 52,7, 52,0, 44,5, 43,6 (min), 31,3 (min), 30,8, 30,6 (min), 30,4, 30,0, 21,1 (min), 16,2 (min), 14,7, 13,9.

#### Difracción de Rayos X (polvo)

#### Quinapril clorhidrato

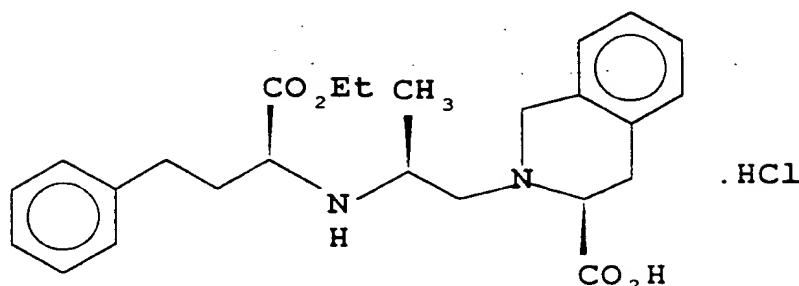
	<u>Ángulo (2<math>^{\circ}</math>)</u>	<u>Intensidad relativa (%)</u>
	11,18	31,9
	12,17	29,4
	17,38	33,9
25	19,83	37,9
	28,34	10,0

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la obtención de quinapril clorhidrato de fórmula (I)

5

10



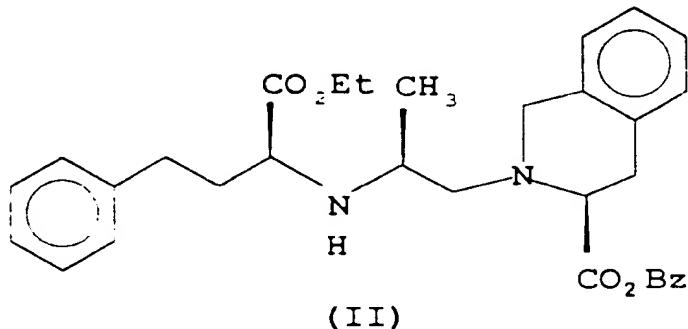
(I)

15

que comprende las etapas de:

a) hidrogenolisis del éster bencílico del quinapril (II)

20



(II)

25

donde Bz es el radical bencilo;

- b) retirada del disolvente utilizado en la etapa a);
- c) adición de tolueno para precipitar el quinapril clorhidrato como solvato de tolueno;
- 30 d) tratamiento del solvato de tolueno del quinapril clorhidrato con un disolvente perteneciente a la Clase 3, capaz de formar un solvato de quinapril clorhidrato del que se puede eliminar dicho disolvente por secado en estufa sin degradar el quinapril clorhidrato; y
- 35 e) secado del solvato obtenido en la etapa d) para rendir

el quinapril clorhidrato (I).

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción de hidrogenolisis del éster bencílico del quinapril (II) se lleva a cabo en un disolvente alcohólico, con tratamiento con ácido clorhídrico concentrado o con una disolución de cloruro de hidrógeno en isopropanol, e hidrogenación con hidrógeno gas en presencia de un catalizador de hidrogenación.

10

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicho disolvente alcohólico se selecciona entre etanol e isopropanol.

15

4. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que la hidrogenación se efectúa a una presión comprendida entre  $10^4$  Pa y  $2 \times 10^5$  Pa.

20

5. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que la hidrogenación se efectúa a una temperatura comprendida entre 10 y  $40^{\circ}\text{C}$ .

6. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que el catalizador de hidrogenación es Pd/C.

25

7. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que la reacción de hidrogenolisis del éster bencílico del quinapril (II) se lleva a cabo utilizando etanol como disolvente, ácido clorhídrico concentrado, una presión de  $10^5$  Pa (1 bar) y temperatura ambiente.

8. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que la reacción de hidrogenolisis del éster bencílico del quinapril (II) se lleva a cabo utilizando isopropanol como disolvente, una disolución de cloruro de hidrógeno en isopropanol, una

presión de  $2 \times 10^5$  Pa (2 bar) y una temperatura de 30°C aproximadamente.

9. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que  
5 la relación molar entre el éster bencílico del quinapril (II)  
y el ácido clorhídrico es igual o ligeramente superior a la  
estequiométrica.

10. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que  
10 la retirada del disolvente utilizado en la etapa a) se efectúa  
por destilación a vacío.

11. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que  
el disolvente de la Clase 3 con el que se trata el solvato de  
15 tolueno del quinapril clorhidrato se selecciona entre formiato  
de etilo y acetato de metilo.

12. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que  
el tratamiento con el disolvente de la Clase 3 del solvato de  
20 tolueno del quinapril clorhidrato se efectúa a una temperatura  
comprendida entre 40°C y 45°C, durante un periodo de tiempo  
comprendido entre 1 y 2 horas, y posterior enfriamiento a una  
temperatura comprendida entre 20°C y 25°C, durante un periodo  
de tiempo comprendido entre 1 y 2 horas.

25

13. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que  
el solvato del disolvente de la Clase 3 del quinapril  
clorhidrato se selecciona entre el solvato de formiato de etilo  
del quinapril clorhidrato y el solvato de acetato de metilo del  
30 quinapril clorhidrato.

14. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que  
el solvato del disolvente de la Clase 3 del quinapril  
clorhidrato se seca en una estufa de vacío, a una temperatura  
35 comprendida entre 40°C y 50°C durante un periodo de tiempo

comprendido entre 12 y 14 horas.

15. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la hidrogenación del producto resultante tras la adición del 5 ácido clorhídrico o del cloruro de hidrógeno al éster bencílico del quinapril (II) en la etapa a) se efectúa sin aislamiento previo del intermedio formado.

16. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que 10 el éster bencílico del quinapril (II) se obtiene por condensación del N-carboxianhidrido de la N-[1-(S)-etoxi-carbonil-3-fenilpropil]-L-alanina y del éster bencílico del ácido (S)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxílico, seguido de hidrogenación en medio ácido.

15

17. Un procedimiento según la reivindicación 16, en el que el éster bencílico del quinapril (II) obtenido se utiliza sin aislamiento previo.

20

18. Un solvato de tolueno de quinapril clorhidrato caracterizado porque su espectro de infrarrojo presenta los siguientes picos:

IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 3520, 3026, 3003, 2928, 2802, 1755, 1742, 1711, 1646, 1558, 1538, 1495, 1455, 1203, 758, 737.

25

19. Un solvato de formiato de etilo de quinapril clorhidrato caracterizado porque su difractograma de Rayos X presenta las siguientes características:

Difracción de rayos X (polvo)Solvato de formiato de etilo de quinapril clorhidrato

	<u>Angulo (2θ°)</u>	<u>Intensidad relativa (%)</u>
5	8,82	32,7
	10,88	23,3
	11,47	20,9
	12,05	16,5
	13,63	34,4
	15,89	12,5
10	16,08	17,2
	16,48	27,4
	16,85	32,7
	18,05	10,4
	18,42	17,8
	18,68	24,6
15	19,52	50,7
	19,75	33,2
	20,11	45,3
	21,20	36,6
	21,86	100,0
	23,07	15,3
20	23,59	30,1
	24,50	42,5
	26,66	14,5
	27,16	22,7
	27,45	10,6
	28,34	13,1
25	28,71	15,6
	29,66	29,5
	30,56	14,5
	34,87	13,5
		....

20. Un solvato de formiato de etilo de quinapril clorhidrato según la reivindicación 19, caracterizado porque su espectro de infrarrojos presenta los siguientes picos:

IR (KBr) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3520, 3028, 3001, 2979, 2935, 2857, 1744, 1718, 1648, 1546, 1495, 1462, 1454, 1432, 1388, 1260, 1199, 756.

40 21. Un solvato de acetato de metilo de quinapril clorhidrato caracterizado porque su difractograma de Rayos X presenta las siguientes características:

Difracción de rayos X (polvo)Solvato de acetato de metilo de quinapril clorhidrato

	<u>Angulo (2θ°)</u>	<u>Intensidad Relativa (%)</u>
5	8,86	26,0
	10,95	26,0
	11,79	19,2
	13,73	45,9
	16,18	18,2
	16,57	37,7
10	16,87	60,4
	18,76	18,6
	18,93	18,6
	19,59	33,2
	20,16	81,9
	20,91	19,2
15	21,56	30,7
	21,93	100,0
	22,18	28,7
	23,22	14,6
	23,65	35,4
	24,62	52,6
20	27,17	34,0
	28,51	16,6
	28,93	22,9
	30,69	21,6
	30,85	14,0

22. Un solvato de acetato de metilo de quinapril clorhidrato según la reivindicación 21, caracterizado porque su espectro de infrarrojos presenta los siguientes picos:

IR (KBr) (cm⁻¹): 3500, 3084, 3003, 2860, 1746, 1735, 1706, 1648, 1545, 1495, 1455, 1259, 1196, 755.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)